

УДК 616.36-089.87-06:616-091]-092.9
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11516

М. С. Гнатюк, Н. Я. Монастирська, Л. В. Татарчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**КІЛЬКІСНИЙ МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ
ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СПІЛЬНОЇ ЖОВЧНОЇ ПРОТОКИ ПРИ
РЕЗЕКЦІЯХ РІЗНИХ ОБ'ЄМІВ ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ****Кількісний морфологічний аналіз структурної
перебудови гемомікроциркуляторного русла
спільної жовчної протоки при резекціях різних
об'ємів паренхіми печінки****М. С. Гнатюк, Н. Я. Монастирська, Л. В. Татарчук**
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Видалення великих об'ємів печінки призводить до портальної гіпертензії, кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу, шлунка, прямої кишки, асцити, спленомегалії та структурної перебудови органів басейну ворітної печінкової вени і спільної жовчної протоки, в якій морфологія гемомікроциркуляторного русла при резекції різних обсягів печінки вивчена недостатньо.

Мета дослідження – морфометрично вивчити особливості структурної перебудови судин гемомікроциркуляторного русла спільної жовчної протоки при резекції різних об'ємів печінки.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 60 лабораторних статевозрілих білих щурах-самцях, яких поділили на 4 групи: перша – 15 інтактних тварин, друга – 15 щурів після видалення 31,5 % паренхіми печінки, третя – 15 тварин після резекції – 42,0 %, четверта – 15 щурів після видалення 58,1 % паренхіми печінки. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу через 1 місяць від початку дослідження. Із спільної жовчної протоки виготовляли мікропрепарати, в частині спостережень гемомікроциркуляторне русло заливали туш-желатиновою сумішшю. Морфометрично визначали діаметри артеріол, передкапілярних артеріол, гемокапілярів, закапілярних венул, венул, щільність мікросудин, відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів. Кількісні показники обробляли статистично.

Результати. Встановлено, що видалення 58,1 % паренхіми печінки призводило до розвитку пострезекційної портальної гіпертензії і структурної перебудови судин гемомікроциркуляторного русла спільної жовчної протоки, яка характеризувалася вираженим звуженням просвітів артеріол, передкапілярних артеріол, гемокапілярів, значним розширенням закапілярних венул та венул, зниженням щільності мікросудин, ушкодженням ендотеліоцитів.

Висновки. Виявлено, що резекція 58,1 % паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії, вираженого звуження артеріол, передкапі-

**Quantitative morphological analysis of the structural
reconstruction of the hemomicrocirculatory bed of the
common bile duct in resections of different volumes of
the liver****M. S. Hnatjuk, N. Ya. Monastyrskaya, L. V. Tatarchuk**
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: monastyrskaya@tdmu.edu.ua.

Summary. Removal of large volumes of liver leads to portal hypertension, bleeding from varicose veins of esophagus, stomach, rectum, ascites, splenomegaly and structural reconstruction of organs of the hepatic portal vein and the common bile duct, in which the morphology of hemomicrocirculatory tract in resection of various volumes of liver is insufficiently studied.

The aim of the study – morphometrically to study the features of the structural reconstruction of vessels of hemomicrocirculatory bed of the common bile duct in resection of different volumes of the liver.

Materials and Methods. The research was conducted on 60 male lab rats, which were divided into 4 groups. Group 1 – 15 intact animals, 2 – 15 rats after removal of 31.5 % of the liver parenchyma, 3 – 15 animals after resection of 42.0 % of the volume of liver, 4 – 15 rats after removal of 58.1% of the liver parenchyma. Euthanasia of animals was performed by bloodletting under thiopental anesthesia 1 month from the beginning of the experiment. Micropreparations were made from the common bile duct, and in part of the observations the hemomicrocirculatory bed was poured with mascara-gelatin mixture. The diameters of arterioles, precapillary arterioles, hemocapillaries, capillary venules, venules, microvascular density, relative volume of damaged endothelial cells were determined morphometrically. Quantitative indicators were processed statistically.

Results. Removal of 58.1 % of liver parenchyma leads to postresection portal hypertension and structural reconstruction of vessels of the hemomicrocirculatory bed of the common bile duct, which was characterized by pronounced narrowing of the lumens of arterioles, precapillary arterioles, hemocapillaries, significant expansion of capillary venules and venules, decreased microvascular density, endothelial cell damage.

Conclusions. Resection of 58.1 % of the liver parenchyma leads to postresection portal hypertension, severe narrowing of arterioles, precapillary arterioles, hemocapillaries and expansion of capillary venules and

©М. С. Гнатюк та ін., 2020

лярних артеріол, гемокапілярів та розширення закапілярних венул і венул у спільній жовчній протоці. Розширення венозних судин гемомікроциркуляторного русла призводить до венозного повнокров'я, гіпоксії, ушкодження ендотеліоцитів, ендотеліальної дисфункції, перивазальних і стромальних набряків, дистрофії, некробіозу клітин, тканин, інфільтративних та склеротичних процесів у досліджуваному органі.

Ключові слова: пострезекційна портальна гіпертензія; спільна жовчна протока; гемомікроциркуляторне русло.

ВСТУП

Резекцію печінки нерідко виконують сьогодні у сучасних хірургічних клініках при доброякісних та злоякісних пухлинах, метастазах, травмах печінки, внутрішньопечінковому холангіолітіазі, альвеолярному ехінококозі, трансплантації печінки [1, 2]. Резекція великих об'ємів печінки може призводити до різних пострезекційних ускладнень: кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, шлунка, прямої кишки, асцити, спленомегалії, вторинного гіперспленізму, паренхіматозної жовтяниці, портосистемної енцефалопатії, печінкової недостатності, портальної гіпертензії [3, 4]. Пострезекційна портальна гіпертензія призводить до структурної перебудови органів басейну ворітної печінкової вени, а також ремоделювання їх структур. Спільна жовчна протока відноситься до органів, венозний дренаж від яких здійснюється через ворітну печінкову вену і гемодинамічні розлади у ній ускладнюються різними морфологічними змінами в судинах та структурах вказаного органа. Варто зазначити, що особливості ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла спільної жовчної протоки при резекції різних об'ємів паренхіми печінки вивчені недостатньо.

Метою дослідження було морфометрично вивчити особливості структурної перебудови судин гемомікроциркуляторного русла спільної жовчної протоки при резекції різних об'ємів паренхіми печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За допомогою комплексу морфологічних методів досліджено спільну жовчну протоку 60 лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, яких поділили на 4 групи: перша (контрольна) нараховувала 15 інтактних тварин, друга – 15 щурів, у яких було видалено ліву бокову частку – 31,5 % паренхіми печінки, третя – 15 тварин після резекції лівої бокової та лівої внутрішньої часток – 42,0 % паренхіми печінки, четверта – 15 щурів після видалення лівої та правої бокових часток – 58,1 % паренхіми печінки [3]. Щури знаходилися в умовах віварію на звичайному раціоні. За ними проводили

venules of the common bile duct. Dilation of venous vessels of the hemomicrocirculatory bed leads to venous plethora, hypoxia, endothelial cell damage, endothelial dysfunction, perivasal and stromal edema, dystrophy, necrobiosis of cells, tissues, infiltrative and sclerotic processes.

Key words: postresection portal hypertension; common bile duct; hemomicrocirculatory bed.

постійний нагляд. Регулярно зважували, спостерігали за активністю, апетитом, за шерстяним покривом. Хворих щурів для експериментальних досліджень не використовували. Евтаназію дослідних тварин здійснювалася кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту.

Вирізані шматочки із спільної жовчної протоки фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації заливали у парафінові блоки за загальноприйнятою методикою. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм після депарафінізації фарбували гематоксилін-еозином, за ван Гізон, Маллорі, Вейгертом, толуїдиновим синім [5]. У частини спостережень гемомікроциркуляторне русло спільної жовчної протоки вивчалася за допомогою ін'єкції її судин туш-желатиновою сумішшю, яку вводили через черевну аорту. На замороженому мікротомі виготовляли зрізи товщиною 30–40 мкм, які зневоднювали в етилових спиртах зростаючої концентрації, просвітлювали у метиленовому ефірі саліцилової кислоти і поміщали в полістирол. Морфометрично визначали діаметри артеріол, передкапілярних артеріол, гемокапілярів, закапілярних венул, венул, щільність судин гемомікроциркуляторного русла на 1 мм² спільної жовчної протоки дослідних тварин, відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів [6]. Морфометрію вказаних структур проводили за допомогою світлового мікроскопа «Olimpus BX-2» з цифровою відеокамерою і пакетом прикладних програм «Відео Тест 5,0» та «Відео розмір 5,0». Кількісні величини оброблялися статистично. Обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Різницю між порівнювальними величинами визначали за критеріями Манна–Уїтні та Стьюдента [6, 7]. Усі маніпуляції та евтаназію щурів проводили з дотриманням основних принципів роботи з експериментальними тваринами відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург,

1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [8], а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Отримані морфометричні параметри судин гомомікроциркуляторного русла спільної жовчної протоки показані у таблиці. Встановлено, що через місяць після резекції 31,5 та 42,0 % паренхіми печінки не виникало гемодинамічних змін у системі ворітної печінкової вени, а досліджувані морфометричні показники змінювалися незначно. У названих експериментальних умовах виражено зміненими виявилися тільки відносні об'єми ушкоджених ендотеліоцитів. Так, після видалення 31,5 % паренхіми печінки досліджуваній морфометричний параметр зріс на 15,2 % ($p < 0,01$), а після резекції 42,0 % об'єму печінки – на 26,1 % ($p < 0,001$). Збільшення відносних об'ємів ушкоджених ендотеліоцитів у гомомікроциркуляторному руслі досліджуваного органа проходило переважно за рахунок апоптично змінених клітин, що могло виникнути при змінах гемодинаміки під час виконання оперативного втручання, а також під впливом медикаментозних середників, які застосовувалися для наркозу [3]. У дослідних тварин через місяць після видалення 58,1 % паренхіми печінки при розтині очеревинної порожнини спостерігалася розширення і повнокров'я ворітної печінкової вени, повнокров'я і розширення брижових вен та видимого венозного русла тонкої та товстої кишок, асцит, спленомегалія. Слизова оболонка спільної жовчної протоки набрякла, з поодинокими осередками точкових крововиливів. Описане вище свідчило про наявність пострезекційної портальної гіпертензії [4]. Усестороннім аналізом наведених у вказаній таблиці даних встановлено, що діаметр артеріол спільної жовчної протоки через місяць після резекції 58,1 % паренхіми печінки з вираженою статистично достовірною різницею ($p < 0,001$) зменшився на 22,6 % порівняно з аналогічним контрольним показником.

У досліджуваних експериментальних умовах діаметр передкапілярних артеріол виявився статистично достовірно ($p < 0,001$) зниженим на 21,5 %, а гемокапілярів – на 21,05 % ($p < 0,001$). Наведене свідчить, що пострезекційна портальна гіпертензія призводить до звуження просвітів артеріальної (артеріоли і гемокапіляри) та обмінної (гемокапіляри) ланок гомомікроциркуляторного русла спільної жовчної протоки, зменшуючи артеріальне насичення клітин і тканин та порушуючи обмінні процеси у досліджуваному органі.

Венозна частина гомомікроциркуляторного русла (закапілярні венули та венули) спільної жовчної протоки в умовах пострезекційної портальної гіпертензії розширювалася, що підтверджували отримані морфометричні параметри мікросудин. Так, при цьому діаметр закапілярних венул з вираженою статистично достовірною різницею ($p < 0,001$) збільшився на 34,3 %, порівняно з аналогічним морфометричним параметром першої групи спостережень, а венул – на 39,0 % ($p < 0,001$). Світлооптично венозні судини мікрогемодинамічного русла розширені, повнокровні, з нерівномірним просвітом, звивисті, з домінуванням варикозних розширень та сакуляцій. У деяких із них спостерігалися стази, сладжі, тромбози, осередки з діapedезними крововиливами, плазморагією стінок та паравазальних просторів. Домінуюча венозна гіперемія призводила до гіпоксії, яка ускладнювалася дистрофією, некробіозом клітин та тканин, інфільтрацією та склеротичними процесами.

Щільність мікросудин на 1 мм² тканин спільної жовчної протоки у четвертій групі спостережень (пострезекційна портальна гіпертензія) виявилася статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшеною на 22,3 %, порівняно з таким же контрольним морфометричним параметром, вказуючи на значні порушення кровопостачання спільної жовчної протоки. Відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів при цьому зріс у 14,5 раза.

Гістологічно в оболонках стінки спільної жовчної протоки спостерігалися виражені судинні розлади, що характеризувалися розширенням та

Таблиця. Морфометрична характеристика судин гомомікроциркуляторного русла спільної жовчної протоки експериментальних тварин ($M \pm m$)

Показник	Група спостереження			
	перша	друга	третя	четверта
ДА, мкм	17,70±0,21	17,82±0,24	17,64±0,18	13,70±0,18***
ДПА, мкм	10,45±0,12	10,48±0,15	10,42±0,12	8,20±0,09***
ДГ, мкм	6,08±0,09	6,14±0,12	6,04±0,09	4,80±0,06***
ДЗВ, мкм	12,36±0,12	12,42±0,15	12,44±0,15	16,60±0,15***
ДВ, мкм	26,40±0,27	26,48±0,30	26,50±0,30	36,70±0,36***
ЩС	3814,5±27,6	3846,4±36,5	3821,4±30,6	2963,8±33,6***
ВОПЕН, %	2,30±0,03	2,65±0,04**	2,90±0,04***	33,40±0,27***

Примітка. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з першою групою.

повнокров'ям переважно венозних судин, порушенням венозного дренажу [9], паравазальними та стромальними набряками, осередками дистрофічно, некробіотично, апоптично зміненими епітеліоцитами, гладкими міоцитами, ендотеліоцитами, вогнищевими інфільтратами та розростанням сполучної тканини. Відмічався також набряк ендотеліоцитів, їх дистрофія, некробіоз, десквамація та проліферація. Останнє свідчило про наявність гіпоксії. Венозне повнокров'я призводить до тканинної гіпоксії, яка сприяє депривації компенсаторних механізмів адаптації та зниженню резистентності клітинних структур до ушкоджувальної дії негативних чинників метаболізму [10]. Виявлені зміни гемомікроциркуляторного русла спільної жовчної протоки, у слизовій, м'язовій оболонках та адвентиції можуть призводити до порушення моторики та дисфункції органа [3, 10].

Відомо, що ендотеліоцити судин продукують різні біологічно активні речовини, необхідні для регуляції життєво важливих процесів організму, вони здійснюють бар'єрну, продукційну, гемостатичну, метаболічну, транспортну, репаративну функції, синтезують оксид азоту (NO), ендотелін, ангіотензин-II, тромбоксан, простагландин H₁ [11]. Ушкодження значної кількості ендотеліоцитів (33,40±0,27) % призводило до їхньої дисфункції, блокади NO-синтази, зменшення синтезу NO, активації процесів його деградації, посилення синтезу вазоконстрикторів: ендотеліну, ангіотензину-II, тромбоксану, простагландину H₁, що посилювало спазм артеріальних судин, їх звуження та суттєво погіршувало кровопостачання органа й ускладнювалося гіпоксією [11]. Опи-

сані структурні зміни мікросудин спільної жовчної протоки суттєво впливали на регуляцію кровотоку в умовах пострезекційної портальної гіпертензії та патоморфогенезу органа.

На основі отриманих результатів проведеного дослідження та даних літератури можна стверджувати, що видалення великих об'ємів паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії та вираженої структурної перебудови (ремоделювання) судин гемомікроциркуляторного русла, що характеризується різними змінами його артеріальної, обмінної, виносної ланок. Зокрема, зменшенням щільності судин, зростанням відносного об'єму ушкоджених ендотеліоцитів, гіпоксією, судинними розладами, набряком, дистрофічними, некробіотичними змінами епітеліоцитів, міоцитів, ендотеліоцитів, стромальних елементів, атрофічними, інфільтративними та склеротичними процесами.

ВИСНОВКИ

Виявлено, що резекція 58,1 % паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії, вираженого звуження артеріол, передкапілярних артеріол, гемокапілярів та розширення закапілярних венул і венул у спільній жовчній протоці. Розширення венозних судин гемомікроциркуляторного русла призводить до венозного повнокров'я, гіпоксії, ушкодження ендотеліоцитів, ендотеліальної дисфункції, перивазальних і стромальних набряків, дистрофії, некробіозу клітин, тканин, інфільтративних та склеротичних процесів у досліджуваному органі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вишневіський В. А. Сегментарне резекції, отдаленные результаты при злокачественных опухолях печени / В. А. Вишневіський, М. Г. Ефанов, И. В. Казаков // Укр. журнал хірургії. – 2012. – № 1 (16). – С. 5–15.
2. Ishii M. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system / M. Ishii, T. Mizuguchi, K. Harada // World J. Hepatol. – 2014. – Vol. 6. – Issue 10. – P. 745–751.
3. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання структур дванадцятипалої кишки при резекції різних об'ємів печінки / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Ясіновський // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2016. – Вип. 1 (53). – С. 92–95.
4. Дзигал О. Ф. Формування полісиндромної недостатності хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією / О. Ф. Дзигал // Вісник наукових досліджень. – 2017. – № 2. – С. 88–92.
5. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки. Морфофункціональні методи дослідження в нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. П. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2011. – 288 с.
6. Автандилов Г. Г. Основы количественной патоло-

гической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.

7. Гржибовский А. И. Сравнение количественных данных двух парных выборок с внедрением программного обеспечения Statistica і SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. И. Гржибовский, О. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016 – № 3. – С. 5–25.

8. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резніков // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

9. Байбаков В. М. Модель морфофункціональних змін дренажних систем яєчка в експерименті / В. М. Байбаков // Хірургія дитячого віку. – 2016. – № 1–2. – С. 43.

10. Хухліна О. С. Бронхіальна астма та хронічний холецистит: особливості клітинного перебігу, механізми взаємодіяння, шляхи патогенної корекції / О. С. Хухліна, Т. В. Дудка, Г. І. Шумко. – Чернівці : БДМУ, 2018. – 194 с.

11. Охотнікова О. М. Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку тяжкого перебігу прогнозу систематичних васкулітів у дітей / О. М. Охотнікова, О. В. Поночевна, К. В. Мелліна // Клінічна імунологія. Алергологія, Інфектологія. – 2017. – № 2(99). – С. 46–52.

REFERENCES

1. Vishnievskii VA, Yefanov MG, Kazakov IV. [Segmentar resections, long-term results in malignant liver tumors]. Ukr zhurn khirur. 2012;1(16): 5-15. Ukrainian.
2. Ishii M, Mizuguchi T, Harada K. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. World J Hepatol. 2014;6(10): 745-51.
3. Hnatiuk MS, Tatarchuk LV, Jasinovskyy OB. [Morphometric evaluation of the features of remodeling of duodenal structures during resection of different volumes of the liver]. Nauk zhurn Uzhhorod univer. Seriiia "Med". 2016;1(49): 3-5. Ukrainian.
4. Dzyhal OF. [Formation of polysyndromic insufficiency of patients with liver cirrhosis with portal hypertension]. Visn nauk doslid. 2017;2: 88-92. Ukrainian.
5. Horalsky LP, Khomych VT, Kononsky OI. Fundamentals of histological technique. Morphofunctional research methods in normal and in pathology. [Основи гістологічної техніки. Морфофункціональні методи дослідження в нормі та при патології] Zhytomyr: Polissia; 2011. Ukrainian.
6. Avtadnilov GG. Basis of quantitative pathological anatomy. [Основы количественной патологической анатомии] Moscow: Meditsina; 2002. Russian.
7. Grzhibovskiy AI, Ivanov OV, Gorbatova MA. [Analysis of quantitative data in two independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests]. Nauka i zdravookhraneniye. 2016;3: 5-25. Russian.
8. Reznitsov OH. [General ethical principles of experiments on animals]. Endokrynol. 2003;8(1): 142-45. Ukrainian.
9. Baibakov VM. [Model of morphofunctional changes of testicular drainage systems in the experiment]. Khirur dyt viku. 2016;1-2: 43-6. Ukrainian.
10. Khukhlina OS, Dudka TV, Shumki HI. Bronchial asthma and chronic cholecystitis: features of the cellular flow, mechanisms of mutual burden, pathogenic correction. [Бронхіальна астма та хронічний холецистит: особливості клітинного перебігу, механізми взаємообтяження, шляхи патогенної корекції] Chernivtsi: BDMU. 2018. Ukrainian.
11. Okhotnikova OM, Ponochevna OV, Mellina KV. [Endothelial dysfunction as a factor in the development of severe prognosis of systemic vasculitis in children]. Klin immun alerhol infektol. 2017;2(99): 46-52. Ukrainian.

Отримано 01.08.20